

Csákvári Tímea^{1,2}
tanársegéd

Kovács Sándor³
tudományos segédmunkatárs

Erdősi Dalma³
tudományos segédmunkatárs

Pónusz-Kovács Dalma^{1,2}
tudományos segédmunkatárs

Dr. Elmer Diána^{1,2}
adjunktus

Dr. Vajda Réka¹
adjunktus

Dr. Kívés Zsuzsanna¹
adjunktus

Prof. Dr. Boncz Imre^{1,2}
egyetemi tanár, intézetigazgató

Kapcsolattartó szerző:

Csákvári Tímea
Levelezési cím: 8900 Zalaegerszeg,
Landerhegyi u. 33.
E-mail: timea.csakvari@etk.pte.hu
Telefon: 06-92/323-020

A HPV alapú méhnyakszűrés költség-hasznosság elemzése

Cost-utility analysis of the HPV based cervical cancer screening

1. Pécsi Tudományegyetem Egészségtudományi Kar Egészségbiztosítási Intézet, Pécs
2. Pécsi Tudományegyetem Humán Reprodukciós Nemzeti Laboratórium, Pécs
3. Pécsi Tudományegyetem Gyógyszerésztudományi Kar Egészségügyi Technológiaértékelési és Farmakoökonómiai Kutatóközpont, Pécs

Absztrakt

A vizsgálat célja: Elemzésünk célja volt költség-hasznosság elemzés keretén belül összehasonlítani a jelenleg alkalmazott (Pap teszt) és az újonnan bevezetésre kerülő méhnyakrák szűrési módszertant (LBC/HPV).

Anyag és módszer: A bevezetésre kerülő új méhnyakrák szűrési program költség-hatékonyságát egy prevalencia alapú Markov modell segítségével határoztuk meg. A bemeneti paramétereket nemzetközi tanulmányok, valamint a Központi Statisztikai Hivatal adataiból nyertük. A modellben alkalmazott bemeneti paraméterek bizonytalanságának modellre gyakorolt hatását érzékenység vizsgálat segítségével ellenőriztük.

Eredmények: Az LBC/HPV kombinált szűrési módszertan 20 éves időtávon 87,72 milliárd forint többletköltség mellett 13 758 többlet QALY előállítását eredményezi, inkrementális költség-hatékonysági rátája (ICER) 6 376 054 forint/QALY. Az új módszert alkalmazva 20 év alatt 1.806 elkerült halálozásra számíthatunk, ami évente átlagosan 90 megmentett életet jelent.

Következtetések: Az új szűrési módszertan költség-hatékony alternatívát jelent a jelenleg alkalmazott Pap teszt alapú szűréssel szemben. A jövőben javasoljuk egészség-gazdaságtani elemzésünk eredményeinek összevetését más egészség-gazdaságtani modellek eredményeivel.

Kulcsszavak: méhnyakrák, szűrés, HPV, költség, QALY

Abstract

Objectives: We aimed to conduct a cost-utility analysis to compare the current (Pap test) and the new (LBC/HPV) cervical cancer screening methods.

Methods: A prevalence-based Markov model was generated to assess the efficiency of the new screening program. The input parameters were obtained from the scientific literature and data from the Hungarian Central Statistical Office. The impact of the input parameters' uncertainty on the model was checked with a sensitivity test.

Results: Over 20 years, the LBC/HPV method will generate 13,758 additional QALYs at an incremental cost of 87.72 billion HUF, with an incremental cost-effectiveness ratio (ICER) of 6,376,054 HUF per QALY. It expected to result in 1,806 deaths averted over 20 years (90 lives saved per year on average).

Conclusions: The new screening methodology is cost-effective. We propose to compare our results with the results of other international health economic models.

Keywords: cervical cancer, screening, HPV, cost, QALY

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

CIN *cervicalis intraepithelialis neoplasia*

CUA *Cost Utility Analysis (költséghasznosság-elemzés)*

EFOP *Emberi Erőforrás Fejlesztési Operatív Program*

GDP *Gross Domestic Product (bruttó hazai termék)*

HPV *humán papillomavírus*

ICER *Incremental Cost Effectiveness Ratio (inkrementális költséghatékonysági ráta)*

LBC *liquid based cytology (folyadék alapú citológia)*

MISCAN *Microsimulation Screening Analysis (mikroszimulációs elemzés)*

NEAK *Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő*

OENO *Orvosi Eljárások Nemzetközi Osztályozása*

Pap *Papanicolaou-teszt*

QALY *Quality Adjusted Life Year (minőséggel korrigált életév)*

Bevezetés

A méhnyakrák a nők körében, globális viszonylatban a negyedik leggyakrabban diagnosztizált daganattípus. 2020-ban világszerte 604 000 új esetet és 342 000 halálesetet dokumentáltak. Megelőzhetősége ellenére is jelentős betegségterhet okoz – a GLOBOCAN legújabb, 2020-as jelentése szerint a fejlődő országokban a nők körében a második legnagyobb incidenciát és mortalitását mutatja. (Sung et al, 2021) A méhnyakrák prevalenciája Magyarországon 2018-ban 102 beteg/100 000 lakos a járóbeteg-szakellátás adatai alapján, éves egészségbiztosítási kiadása pedig 1,28 milliárd Ft. (Mihály-Vajda et al, 2021) Mortalitása Magyarországon csökkenő trendet mutatott az elmúlt évtizedekben, azonban Sárváry és szerzőtársai még mindig az Európai Unió átlagnál magasabb értéket figyeltek meg, mely a betegség megelőzését

és korai diagnosztizálását célzó egészségpolitikai intézkedések fontosságát támasztja alá. (Sárváry et al, 2019; Vajda et al, 2018)

Az Egészségügyi Világszervezet (World Health Organization, WHO) legújabb ajánlásában a 30-49 év közötti nőknek a 3-5 éves időközönként végzett Pap tesztet, vagy az ötéves rendszerességgel végzett HPV alapú szűrést javasolja. A szűrőprogramok körében ajánlásuk szerint a HPV DNS alapú kimutatását preferálja elsődleges tesztként a citológia helyett. (World Health Organization, 2021; Ronco et al, 2014) Az Európai Bizottság legújabb ajánlásában a rákszűrés új módszereit szorgalmazza. Céljuk, hogy 2025-ig az Európai Unió szűrési célpopulációjának legalább 90%-a számára ajánlják fel a mell-, méhnyak- és vastagbél-szűrést. Ezen belül a Bizottság szintén a HPV

alapú szűrést preferálja a 30-65 év közötti nők körében. (Európai Bizottság, 2022)

Mindezzel összhangban a Komplex népegészségügyi szűrések projekt (EFOP-1.8.1-VEKOP-15-2016-00001) keretein belül kialakításra kerül egy új szervezett méhnyakrák szűrési program. A programban a szűrést életkortól függően primer folyadék alapú citológia (LBC) valamint primer HPV-alapú teszt (HPV-teszt) felhasználásával végzik. A 25-34 éves korosztályban primer LBC tesztet alkalmaznak hároméves utánkövetési periódusban, míg a 35-64 éves korosztályban primer HPV-teszt és öt éves periódus kerül kialakításra. A nem negatív primer teszteredményt követően új mintavétel nélkül az LBC tesztet HPV triage, míg a HPV tesztet LBC triage követi. Az új eljárás költséghatékonyágát a jelenleg alkalmazott Pap teszttel szemben kell megvizsgálni, amit a vizsgált 25-65 éves korosztályban hároméves periódus idővel alkalmaznak (Boncz és Sebestyén, 2006; 51/1997. (XII. 18.) NM-rendelet). Jelenlegi szűrésben a megcélzott populáció esetében a rendelkezésre álló adatok alapján alacsony a részvételi arány. (Kovács et al, 2008; Karamánné Pakai et al, 2009; Döbrössy et al, 2010; Pakai et al, 2010; Pakai et al, 2017; Vajda et al, 2022)

Az egészség-gazdaságtani elemzésünkben a jelenleg alkalmazott és az újonnan bevezetésre kerülő szűrési módszertan által létrehozott egészségnyereség és az ezen nyereség létrehozásához szükséges költségek kerülnek meghatározásra 20 éves időtávon. A komparatív összehasonlítás eredményeként az inkrementális növekményekből képzett költséghatékonyági arányszám kerül meghatározásra (ICER). A költséghatékonyág meghatározására a 2017-ben megújított

egészség-gazdaságtani irányelvnek megfelelően az előző évi GDP/fő háromszoros értékét használjuk (Az Emberi Erőforrások Minisztériuma egészségügyi szakmai irányelve az egészség-gazdaságtani elemzések készítéséhez és értékeléséhez, 2021).

A költséghatékonyági küszöbérték 2020-ban érvényes küszöbértéke ~13 millió forint/QALY (3*4 364 000 HUF). Ennek értelmében az a program tekinthető költséghatékony, ami kevesebb, mint 13 millió forint felhasználásával képes egy minőséggel korrigált életévet (QALY) előállítani a vizsgált időintervallumban.

Egészség-gazdaságtani elemzésünkben költség-hasznossági modellt (cost-utility analysis; CUA) készítettünk, ami a költségeket forintban míg az egészségnyereséget QALY-ban határozza meg. A modellben alkalmazott bemeneti paramétereket célzott irodalomkeresés során határoztuk meg és a közzétett pontbecsléseket alkalmazva egy alap modellt alakítottunk ki. A modellben alkalmazott bemeneti paraméterek bizonytalanságának modellre gyakorolt hatását egyutas érzékenység vizsgálat segítségével ellenőriztük. A modellezés egészét az egészség-gazdaságtani irányelv ajánlásainak megfelelően és elvárásaival összhangban alakítottuk ki.

A szervezett szűrési programok egészség-gazdaságtani elemzése, azok hatékonyságának és hatásosságának rendszeres monitorozása kulcsfontosságú a megfelelően működő és allokatív szempontból és hatékony ellátórendszer működése érdekében. Hasonló célból készített elemzésekre számos példát is láthatunk Magyarországon (Döbrössy et al, 2018; Boncz et al, 2006b; Boncz et al, 2006c; Boncz et al, 2007a; Boncz et al, 2007b; Boncz et al, 2007c)

Nemzetközi tapasztalatok

A bevezetésre kerülő új méhnyakrák szűrési program költség-hatékonyságát egy prevalencia alapú Markov modell segítségével határoztuk meg. A modell kialakításában figyelembe vettük a hazai és nemzetközi irodalomból azonosított modellek szerkezetét, amit

a hazai viszonyoknak és a rendelkezésre álló adatok aggregáltsági szintjének megfelelően átalakítottunk.

A méhnyakrák szűrési programok költséghatékonyági elemzéseiben a betegség természetes lefolyását követő egészségi állapotokat határoznak meg és a mo-

dellezett beteg kohorsz ezen állapotok közötti eloszlását vizsgálják a modell ciklusának megfelelő idő szerinti bontásban. Az egészségi állapotok meghatározásakor azonban, nem csak a klinikai állapot, hanem a költség szerinti homogenitást is figyelembe kell venni, ami lehetőséget ad a beavatkozás hatására kialakuló egészség nyereség és költségek becslésére. Az elemzést mindig komparatív módon a jelenleg alkalmazott technológiához viszonyítva végezzük el és a költséghatékonyságot a korábbi és az új technológiához inkrementális egészség nyeresége és inkrementális költsége alapján határozzuk meg.

Modellünk kialakításában három korábbi költségha-

tékonyági elemzésre használt modellt vettünk figyelembe. (Chen et al, 2011; Goldhaber-Fieber et al, 2007; Vokó et al, 2012) Mindhárom modell a MIS-CAN szimulációs modellben meghatározott egészségi állapotokat használ, amit a vizsgálati kérdésnek megfelelően bővítenek és szűkítenek. Valamennyi modell a betegség természetes lefolyásának klinikai/diagnosztikai állapotait használja, mint a CIN1,2,3 állapotok, valamint a lokális (in situ) és invazív stádium. Valamennyi modell alkalmas a HPV fertőzöttséget is figyelembe venni az elemzésében, a különbség elsősorban a modellek vizuális reprezentációjában és a rendelkezésre álló adatok aggregáltsági szintjében van.

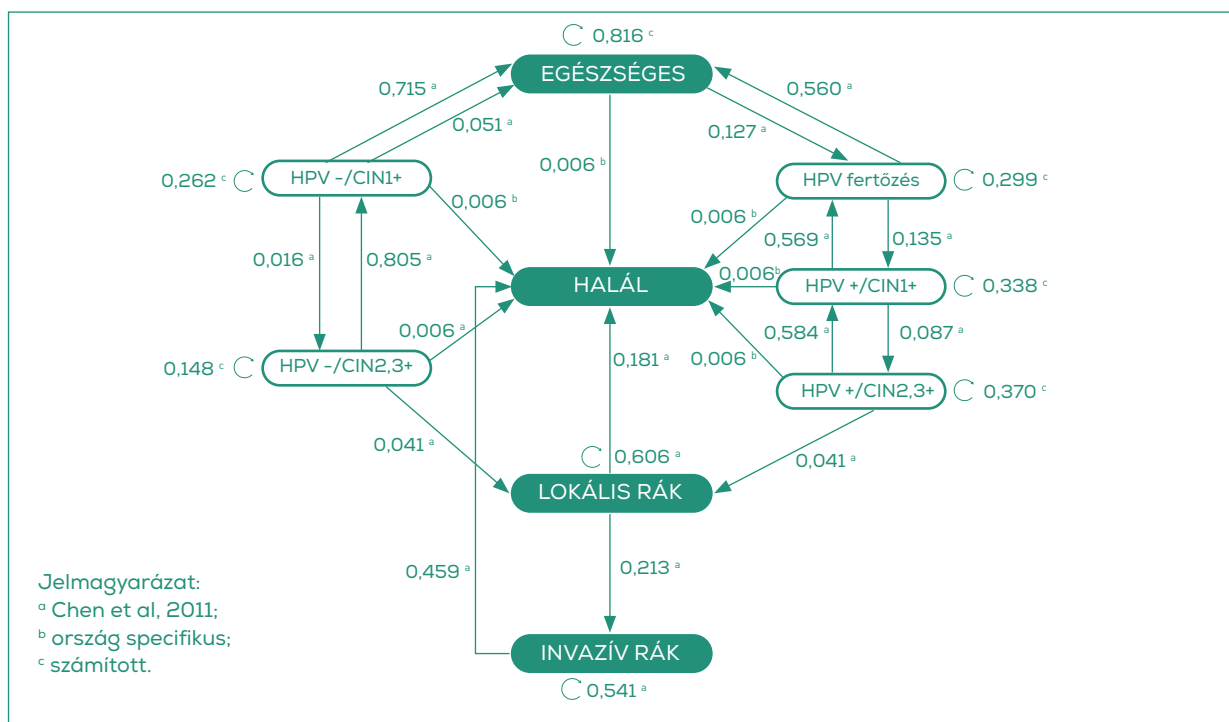
Anyag és módszerek

A magyar modell felépítése

A projekt folyamán adaptált modellünk (1. ábra) figyelembe veszi a célpopulációban a HPV fertőzöttséget és az egészséges állapot mellett megkülönböztetettük a CIN1, CIN2,3, in situ és invazív stádiumot és a terminális halál állapotát. A CIN1 és CIN2,3 állapotok elkülönítését a klinikai kimenetel és a költség homoge-

nizáció indokolta és ezt a szeparációt az elérhető adatok is lehetővé tették. Modellünkben a 25-65 éves korosztályt alapul véve egy kohorsz szimulációs modellben a kohorsz tagjait a halálukig követtük. A modellben a populáció prevalencia alapú elosztását az egészségi állapotokba a modellezés első lépésében, egy különálló ciklusban végeztük el.

1. ábra: A primer egészség-gazdaságtani elemzés alapjául szolgáló Markov modell szerkezet és átmeneti valószínűségek.



Chen és szerzőtársai publikációjának átmeneti valószínűségeit alkalmazva úgy kalibráltuk a modellt, hogy a kiindulási évben az újonnan kialakult in situ és invazív rákos esetek száma egyenlő legyen a célpopulációban 2018-as évben mért 925 fővel. (Bruni et al. 2019) Modellünkben az 1. ábrán látható módon a populáció az átmeneti valószínűségeknek megfelelően az egészséges, HPV fertőzött, HPV nem fertőzött és CIN1, CIN2,3 állapotok között mozog. Ezen állapotok között megengedett az oda-vissza történő mozgás. Azonban, ha a populáció adott tagja a CIN2,3 állapotból a rákos elváltozás irányába lép akkor ettől a ponttól már csak az invazív rákos állapot és a halál irányába folytathatja útját a modellben.

A modell 20 éves időtávon egyéves ciklusidő használat mellett követi a modellezett kohorszban az egészségi állapotok közötti átmeneteket, és az adott állapotban eltöltött időt, ami lehetővé teszi a kohorsz egészére vetített költségek és QALY számítását. A modellezett szűrési technikák a betegség CIN2,3 állapotban történő diagnosztizálásával a betegség további előrehaladását előzik meg. Modellünkben a diagnosztizált betegek a költségek elszámolása mellett az egészséges kohorszban folytatják útjukat. Mivel a Markov modell nem rendelkezik memóriával a korábban diagnosztizált egyedekre vonatkozó átmeneti valószínűségek nem változnak.

A végső eredményeket 3,7% diszkontráta használata mellett kumulált összegként határoztuk meg. Az inkrementális költséghatékonysági rátát a két program inkrementális költségének és inkrementális QALY nyereségének hányadosaként adtuk meg.

Betegpopuláció jellemzői és a modellben alkalmazott bemeneti változók bemutatása

A modellben a jelenleg alkalmazott és a bevezetésre kerülő szűrési program célpopulációját a 25-65 év közötti női populációt vettük figyelembe. Modellünk a 2016-os mikrocenzus populációs adataival lett feltöltve. A korcsoport függő halálozási adatokat a KSH 2014-ben kiadott statisztikai évkönyvéből származnak.

(Központi Statisztikai Hivatal, 2014) A populációban a magas kockázatú HPV fertőzés prevalenciáját a projekt (EFOP-1.8.1-VEKOP-15-2016-00001) HPV-prevalencia vizsgálatának eredményei alapján határoztuk meg, ami a vizsgálat alapján a kiválasztott populációban 11,2% átlagos prevalenciát mutatott. A vizsgált szűrési tesztek szenzitivitási és specificitási adatait (a jelenleg használt Pap és LBC tesztek, Cobas HPV teszt), nemzetközi publikációk adatai alapján határoztuk meg, tekintettel arra, hogy azok magyarországi adatai nem állnak rendelkezésre. (Wright et al, 2015; Jin-Kyoung et al, 2008; Rao et al, 2013)

A modellünkben alkalmazott átmeneti valószínűségeket Chen és szerzőtársainak munkája alapján határoztuk meg (1. ábra). Az átmeneti valószínűségi mátrixokat a korcsoportra jellemző korszpecifikus halálozási adatok alkalmazásával a vizsgált populációnak megfelelően adaptáltuk.

A modell a populáció egészségi állapotok közötti eloszlásának és az állapotban eltöltött idő hosszának segítségével számolja az egészségnyereséget, amit QALY formában határoztunk meg. A QALY-ra történő konvertáláshoz az egészségi állapotok mind-egyikéhez hasznossági értéket kell rendelni. A vizsgált populációra jellemző hasznossági értékeket Vokó és szerzőtársai kohorsz szimulációs vizsgálata alapján határoztuk meg. (Vokó et al, 2012) Modellünkben azal a feltételezéssel éltünk, hogy életminőségbeli csökkenést a rákos elváltozás in situ (0,68) és invazív (0,56) formájához rendelhetünk, a fel nem derített CIN 1,2,3 állapotok hasznossága azonos az egészségesek hasznosságával (1), míg a halál állapot hasznossága nulla.

Az egészségi állapotokhoz és a kezeléshez kapcsolódó költségek

A modellben alkalmazott beavatkozásokhoz kapcsolódó egység költségeket a finanszírozási költségük szerint vettük figyelembe, míg a rákos állapot kezelését a Vokó és munkatársai által publikált költség inflációval emelt összegén számoltuk el. A szűrési módszer-

tan megváltoztatásához szükséges költséget 300 millió forintra becsültük, a szűrési rendszer fenntartást pedig további évi 100 millió forintot számoltuk el. Feltételezésünk szerint az új szűrési rendszernek mind az éves fix költsége mind pedig a mintánkénti változó költsége 20%-kal magasabb, mint a jelenlegi szűrési rendszeré. A rákos elváltozás kezelését egységesen

~2,8 millió forintos éves költséggel képviseltettük. Bár a modellhez szükséges valamennyi költséget meg tudtuk adni, ezen költségelemek pilot szűrési időszakban történő pontos meghatározása javíthatja a modell által becsült költségek számértékét.

A modellben alkalmazott egység költségeket az I. táblázat foglalja össze.

I. táblázat: A modellben alkalmazott egység költségek

| Költségtényezők | | |
|---|----------------|-------------------------------|
| Új szűrési módszertan implementálásnak fix költsége (első év) | 300.000.000 Ft | Feltételezés |
| A szűrés fix költsége (éves) | 100.000.000 Ft | Feltételezés |
| A szűrés változó költsége | 500 Ft | Feltételezés |
| Új szűrési rendszer fix költségének szorzója | 1,2 | Feltételezés |
| Citológia | 3.840 Ft | OENO: 42600 +42700 |
| HPV teszt HPV 16/18 genotipizálása (jelen programban) | 21.340 Ft | |
| Kolposzkópia + biopszia | 1.240 Ft | OENO: 16630 + 14730 |
| CIN 2/3 kezelési költsége | 211.616 Ft | HBCS: 643B, súlyszám: 1,06877 |
| Méhnyakrák kezelési költsége | 2.390.370 Ft | Vokó et al. 2012 |
| Méhnyakrák kezelési költsége (inflációval növelt) | 2.799.840 Ft | Vokó et al. 2012 |
| Infláció mértéke 2012-2020 (Hun) | 17,13% | (Inflationtool, 2022) |

Eredmények

Alapeseti eredmények

Modellünk alapján a Pap teszthez tartozó költséget 95,52 milliárd forintban állapítjuk meg, melyhez 37 722 533 QALY társul. Ezzel szemben az LBC/HPV módszertan költsége 183,24 milliárd forint, egészségnyeresége pedig 37 736 291 QALY. A fent közölt alap bemeneti paraméterek mellett az újonnan bevezetni kívánt szűrési módszertan tehát 20 éves időtávon 87,72 milliárd forint többletköltség mellett 13 758 többlet QALY előállítását teszi lehetővé, en-

nek megfelelően az LBC/HPV kombinált szűrési módszertan a Pap teszthez viszonyított inkrementális költséghatékonysági rátája (ICER) 6 376 054 forint/QALY. Tekintettel arra, hogy a modell elkészítésekor érvényben lévő küszöbérték 13 092 000 Ft, az általunk számított ICER pedig ennek körülbelül fele, így az új szűrési módszer költséghatékonynak minősül. Az új módszerrel 20 év alatt 1 806 elkerült halálra számíthatunk, ami évente átlagosan 90 megmentett életet jelent. (II. táblázat)

II. táblázat: A költség-hasznossági modell alapeseti eredményei 20 éves időtávon

| | Költség | QALY |
|------------------------------|----------------------|--------------|
| Pap teszt | 95.516.730 | 37.722.533 |
| LBC+HPV | 183.238.116 | 37.736.291 |
| ICER | | |
| | Többlet-költség | Többlet QALY |
| LBC+HPV vs. Pap teszt | 87.721.386 324 Ft | 13.758 |
| Költség / QALY | | |
| | 6.376.054 Ft | |
| ICER határérték | | |
| | 13.092.000 Ft | |
| Elkerült halálozás | | |
| | 20 éves időtávon | Évente |
| LBC+HPV vs. Pap | 1 806 fő | 90 fő |

Az eredmény az alábbi feltételezések és limitációk mellett érvényes. A Pap teszten a populáció mindössze 40%-a jelenik meg a 3 éves periódusban; ezzel szemben az új LBC/HPV módszerrel periódusonként

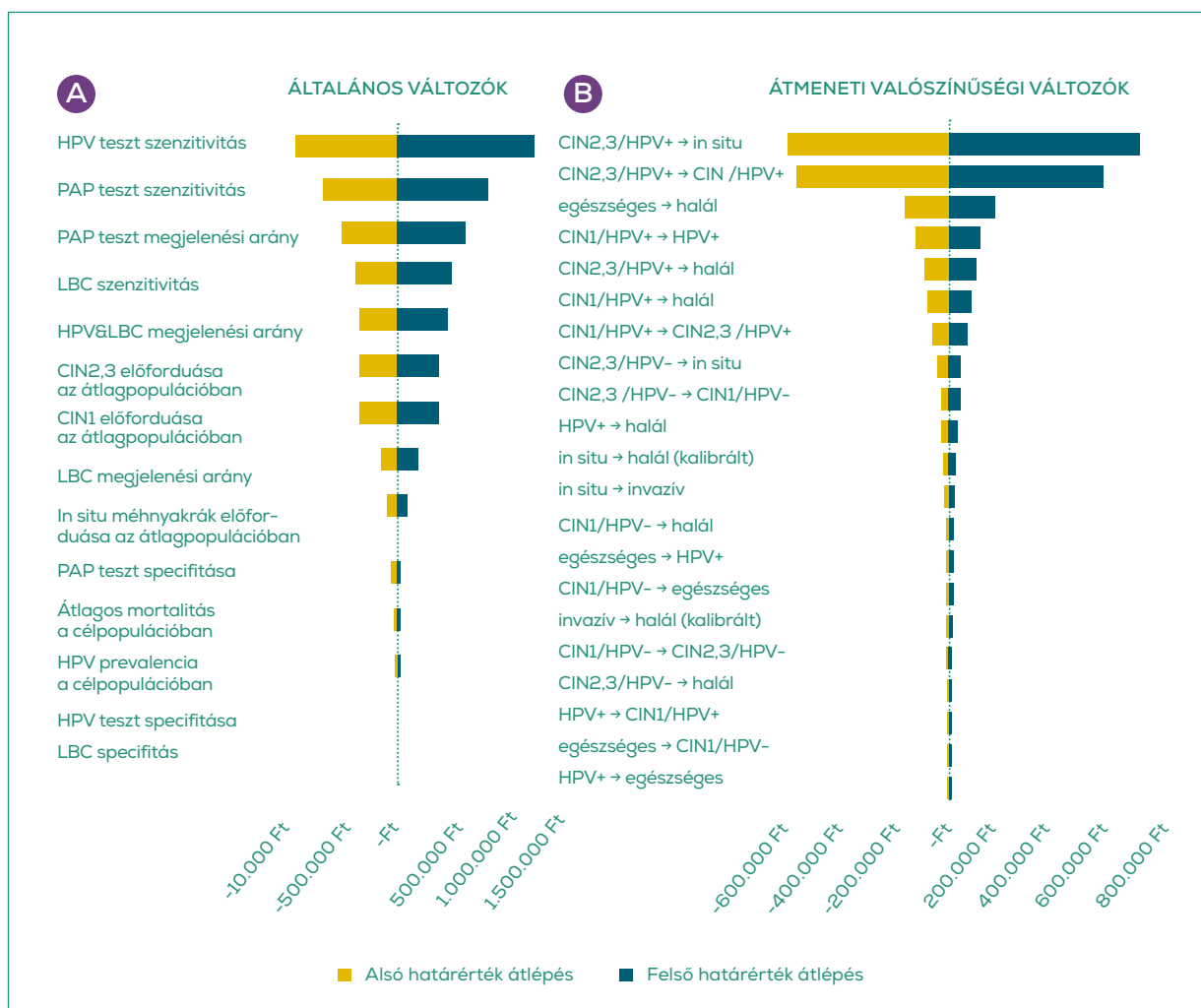
a cél populáció 60%-át tervezik szűrni. Ehhez kapcsolódóan az új módszer bevezetéséhez jelentős management költséget számoltunk el 300 millió forint értékben; valamint az új szűrési módszertan éves fix és mintánkénti feldolgozási költsége 20%-kal magasabb, mint a Pap teszt esetén. Az LBC/HPV módszertan esetén egyetlen mintavétel szükséges, mivel a kiválasztott teszt azonos mintavételből származó mintán elvégezhető (LBC→HPV, illetve HPV→LBC sorrendben is). Ezen túlmenően feltételezzük, hogy a vizsgált populációban az életminőség csak a rákos megbetegedések esetén csökken, továbbá, hogy a szűrés segítségével CIN2,3 állapotban felderített betegség a kezelés hatására teljesen megszüntethető, az egyén egészségesként folytatja szerepét a modellben. A rákos állapotba került egyének a kezelés ellenére sem térnek vissza az egészséges állapotba, mozgásuk csak a terminális állapot irányába mehet. Az egészségnyereséget a két szűrési módszer által CIN2,3 állapotban diagnosztizált betegek egészséges állapotba történő visszatérése mozgatja. Végül kiemeljük, hogy a felhasznált egységköltségek, mint finanszírozási tételekben meghatározott költségek lettek elszámolva, ami eltérhet a valós költségektől.

Részletes eredmények, érzékenységi vizsgálat

Az alapeset eredményeit a paraméterek bizonytalansága jelentős mértékben módosíthatja. Ezen bizonytalanságnak a modell eredményeire gyakorolt hatását determinisztikus érzékenységi vizsgálatban ellenőriztük. A vizsgálat során a paramétereket egyenként megváltoztatva vizsgáltuk a modell által számított ICER mutató változását. A megváltoztatott paraméteren kívül valamennyi egyéb változó értéke az alapesetnek megfelelő beállításon marad. A vizsgálat eredményeit a paraméter csoportonként elkészített tornádó diagrammal szemléltetjük. (2-3. ábra) A vizsgálatban az

általános, átmeneti valószínűségi és hasznossági paramétereket $\pm 10\%$ értékben, míg a költségeket $\pm 25\%$ értékben emeltük, illetve csökkentettük. Valamennyi paraméter csoport minden paraméterét végig vizsgálva egyetlen esetben sem tapasztaltunk olyan változást, ami az új szűrési módszert nem költséghatékony alternatívává változtatja. Az általános változók (2/A. ábra) esetében a HPV, Pap és LBC teszt szenzitivitásának és a részvételi aránynak volt legerősebb hatása az ICER-re, de ezen esetekben is az ICER 8 millió forint per QALY érték alatt maradt.

2. ábra: A modellben használt általános (A) és átmeneti valószínűségi (B) változók érzékenység vizsgálatának eredménye tornádó diagram formájában

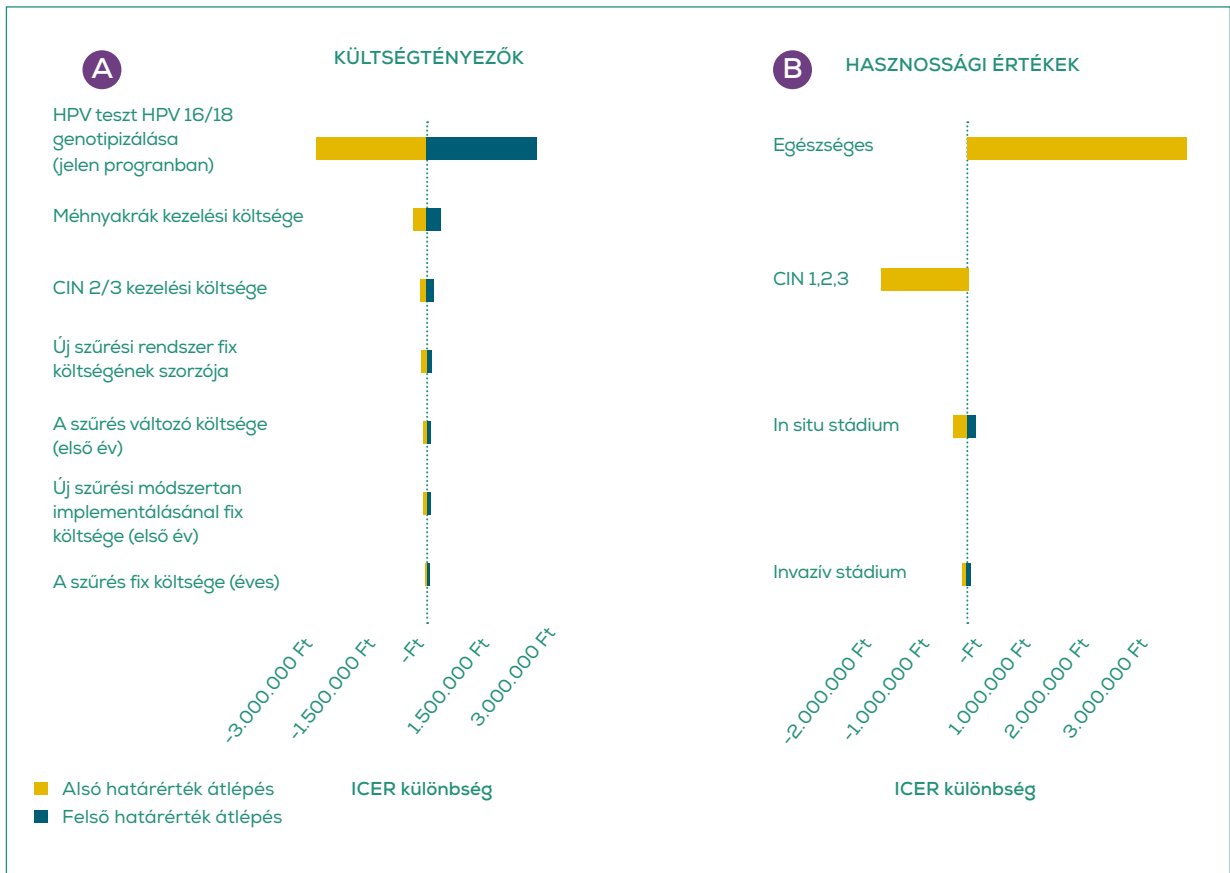


Az átmeneti valószínűségeket esetén (2/B. ábra) a HPV+ populációban a CIN2,3 állapotból in situ stádiumba, valamint a CIN1 állapotba történő átmenetnek volt a legjelentősebb hatása, ami nem haladta meg a 600 000 forintos ICER növekedést.

A költség elemek közül a költséghatékonyságra (3/A. ábra) a HPV-teszt árának volt legnagyobb hatása, ám 25%-os költségnövekedés esetén is mindössze 150.000 forinttal emelte az ICER értékét. A hasznossági paraméterek esetében (3/B. ábra) az egészséges és CIN1,2,3 állapotokhoz rendelt 1,0 hasznossági érték 10%-os csökkentése emelte jelentős mértékben az ICER értékét. Ebben az esetben azonban érdemes megjegyezni, hogy az egészséges állapothoz tartozó

hasznosság önmagában nem változtatható, mivel feltételeztük, hogy a CIN1,2,3 állapotban is azonos a hasznosság, tehát ebben az egy esetben két paraméter együttes értékét kellett megváltoztatnunk. Mivel a modellünk a teljes vizsgált populációban vizsgálja a QALY nyereséget, és az egészséges állapothoz képest ebben a beállításban a beteg populáció életminősége jelentősen felértékelődik, így a változás ICER-re gyakorolt jelentős hatása érthető. Azonban még ebben az extrém esetben is, amikor az egészséges populáció életminőségbeli előnyét két-sőt háromszorosán csökkentjük, az új szűrési program a modell elkészítésekor hatályos ICER mellett költséghatékony maradt.

3. ábra: A modellben használt költség (A) és hasznossági (B) paraméterek érzékenység vizsgálatának eredménye tornádó diagram formájában



Az érzékenységi vizsgálatban feltárt jelentős hatású paraméterekkel további kiegészítő számításokat végeztünk, aminek eredményeit a következőkben foglalhatjuk össze. Elsőként, a Pap teszt esetén az irodalomból származó 0,478 érzékenysége helyett, ha 0,7 érzékenységi értéket alkalmazunk, még akkor is költséghatékony maradhat az új szűrési módszer. Másodszor, az új szűrési program azonos mértékű átszűrtség esetén is 11 millió forintos ICER-rel

költséghatékonyak bizonyul. Emellett a jelenleg alkalmazott Cobas teszt esetén a 21 430 forintos költsége helyett 38.000 forintos áron is költséghatékonyan folytatható a szűrési program. Végül pedig megállapítottuk, hogy az új szűrési módszer még akkor is költséghatékony marad, ha a hasznossági értékeket az egészséges és CIN1,2,3 állapotú egyének esetén is az in situ rákra jellemző 0,68 szintre csökkentjük.

Megbeszélés

A méhnyakrák szűrési program kapcsán az alábbi javaslatokat fogalmazzuk meg. Összességében elmondhatjuk, hogy a méhnyakrák jelentős epidemiológiai kihívást jelent ma is sok országban, köztük Magyarországon, amire reagálni szükséges. (Pakai et

al, 2022) Tekintettel arra, hogy a méhnyakrák eredetű halálozás szűrővizsgálatok révén megelőzhető, a nemzetközi gyakorlatban nagyon sok ország működtet országos szintű szervezett populációs alapú méhnyakszűrési programot. (Vajda et al, 2018b) E program

még nagyobb hatékonysága érdekében a nemzetközi ajánlások a HPV alapú szűrővizsgálatot elsődleges szűrési modalitásként javasolják alkalmazni. (Vajda et al, 2014)

Hazánkban a diagnosztikus és szűrési célból végzett citológiai vizsgálatok száma, így a szűrés részvételi aránya alacsonynak mondható. (Pakai et al, 2014) A nőgyógyászati diagnosztikus (OENO: 29602) és a szűrési (OENO: 42700) célú citológiai vizsgálatok éves lefedettsége (átvizsgáltság+átszűrtség) tekintetében folyamatos csökkenést látunk: 27-28 %-ról 21-23 %-ra csökkent az éves részvételi arány. A védőnők bevonása (Gyulai et al, 2022) ugyan átmenetileg (2014.11.–2015.08.) növelte a méhnyakrák szűrési részvételi arányt, de tartós megoldást nem eredményezett. (Vajda et al, 2017)

Magyarországon a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő éves szinten 1,275 milliárd forintot költött a méhnyak daganatok kezelésére. Az éves betegszám 21 689 volt, ezen betegek 99 945 esetben fordultak a közfinanszírozott egészségügyi ellátórendszerhez.

Az „EFOP-1.8.1-VEKOP-15-2016-00001 Komplex népegészségügyi szűrések” program keretében az alábbi új szűrési stratégia fogalmazódott meg: 25-34-éves korosztályban primer LBC tesztet alkalmaznak hároméves utánkövetési periódusban, míg a 35-64 éves korosztályban primer HPV-teszt és öt éves periódus kerül kialakításra. A nem negatív primer teszt-eredményt követően új mintavétel nélkül az LBC tesztet HPV triage, míg a HPV tesztet LBC triage

Következtetések

Eredményeinket összefoglalva az új szűrési módszertan költséghatékony alternatívát jelent a jelenlegi Pap teszthez hasonlítva, még olyan extrém esetekben is, ha plusz költségek ellenére az átszűrtség alacsony maradna, vagy ha az életminőség különbség az egészséges és beteg nők között minimális szintű lenne. A lehetséges egészség nyereség még jóval magasabb, akár 38 000 forintos teszt áron is költséghatékony marad-

követi. Az új szűrési stratégia költséghatékonyaságát a jelenleg alkalmazott Pap teszttel szemben 20 éves időtávon 87,2 milliárd forint többletköltség mellett 13 758 többlet QALY realizálását teszi lehetővé. Ennek megfelelően az LBC/HPV kombinált szűrési módszertan a Pap teszthez viszonyított inkrementális költséghatékonyasági rátája 6 376 000 forint/QALY. Ez az érték az elemzéskor érvényes közfinanszírozási határérték körülbelül fele, így az új szűrési módszer költséghatékonynak minősül. Megfelelő részvételi arány esetében az új szűrési módszerrel 20 év alatt 1 806 elkerült halálra számíthatunk, ami évente átlagosan 90 megmentett életet jelent.

Fontosnak tartjuk kiemelni, hogy 2021 novemberében megjelent új egészség-gazdaságtani szakmai irányelv a tanulmányban használt finanszírozási küszöbértéket megváltoztatta, ennek értelmében, és a TEM (többlet-egészségnyereség mutató) nagyságától teszi függővé annak értékét. Az új küszöbérték így a GDP másfélszerese és háromszorosa között terjedhet nem ritka betegségek esetében. Számításaink alapján az általunk vizsgált szűrési módszer TEM-je (0,000365) az új irányelv értelmében is költséghatékonyan minősül, mert a rá vonatkozó küszöbértéket (legfrissebb, egy főre jutó GDP másfélszerese: 8 515 887 Ft) nem éri el. Az új szűrési stratégiát megfelelő NEAK finanszírozási támogatással célszerű bevezetni, a szűrővizsgálatok, a hozzá kapcsolódó további diagnosztikus kivizsgálás és terápia teljesítmény keretfinanszírozás alóli mentesítésével.

na, ami azonban a piaci folyamatoknak köszönhetően valószínűleg egyre olcsóbb és nem drágább lesz a növekvő keresletnek köszönhetően. Javasoljuk egészség-gazdaságtani elemzésünk eredményeinek összevetését az EU-TOPIA projekt keretében fejlesztett nemzetközi egészség-gazdaságtani modell eredményeivel. (Csanádi et al, 2019)

Felhasznált irodalom

- 51/1997. (XII. 18.) NM-rendelet a kötelező egészségbiztosítás keretében igénybe vehető betegségek megelőzését és korai felismerését szolgáló egészségügyi szolgáltatásokról és a szűrővizsgálatok igazolásáról. Megtekintés ideje: 2023. 02. 13. <https://net.jogtar.hu/jogszabaly?docid=99700051.nm>
- Az Emberi Erőforrások Minisztériuma egészségügyi szakmai irányelve az egészség-gazdaságtani elemzések készítéséhez és értékeléséhez. (2021) *Egészségügyi Közlöny*, 71(21): 2178-2201.
- Boncz, I., Sebestyén, A. (2006a) Az emlő, méhnyak és colorectalis daganatok kezelési költségeinek összehasonlító elemzése. *IME*, 4(10): 16-19.
- Boncz, I., Sebestyén, A., Döbrössy, L., Szabolcs, O. (2006b) The role of immunochemical testing for colorectal cancer. *The Lancet Oncology*, 7(5): 363-364. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(06\)70671-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(06)70671-4)
- Boncz, I. (2006c). Prevention of cervical cancer in low-resource settings. *JAMA*, 295(11): 1248-1249. <https://doi.org/10.1001/jama.295.11.1248-a>
- Boncz, I., Sebestyén, A., Döbrössy, L., Péntek, Z., Budai, A., Kovács, A., ... Ember, I. (2007a). The organisation and results of first screening round of the Hungarian nationwide organised breast cancer screening programme. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, 18(4): 795-799. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdl489>
- Boncz, I., Sebestyén, A., Ember, I. (2007b) Organized, nationwide cervical cancer screening programme in Hungary. *Gynecologic Oncology*, 106(1): 272-273. <https://doi.org/10.1016/j.ygyna.2007.03.017>
- Boncz, I., Sebestyén, A., Pintér, I., Betlehem, J., Kriszbacher, I., Csere, T., ... Bódis, J. (2007c) Age-group specific gap between treatment cost of and mortality due to breast and colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 25(28): 4501-4503. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.13.1243>
- Bruni, L., Albero, G., Serrano, B., Mena, M., Gómez, D., Muñoz, J., ... De Sanjosé, S. (2019). ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). *Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report 22 January 2019*.
- Chen, M. K., Hung, H. F., Duffy, S., Yen, A. M. F., Chen, H. H. (2011). Cost-effectiveness analysis for Pap smear screening and human papillomavirus DNA testing and vaccination. *Journal of Evaluation in Clinical Practice*, 17(6): 1050-1058. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2753.2010.01453.x>
- Csanádi, M., de Kok, I. M., Heijnsdijk, E. A., Anttila, A., Heinävaara, S., Pitter, J. G., ... Vokó, Z. (2019). Key indicators of organized cancer screening programs: Results from a Delphi study. *Journal of Medical Screening*, 26(3): 120-126. <https://doi.org/10.1177/0969141318820362>
- Döbrössy, L., Kovács, A., Döbrössy, B., Budai, A., Boncz, I., Margitai, B., Koós, T. (2010) Miért kihasználatlan hazánkban a szervezett lakosságszűrés?. *Lege Artis Medicinae*, 20(10): 689-693.
- Döbrössy, L., Lapis, K. (2018) Screening for Oral Cancer 2018. *Journal of Cancer Therapy*, 9(6): 465-479. <https://doi.org/10.4236/jct.2018.96039>
- Európai Bizottság. Council Recommendation on strengthening prevention through early detection: A new EU approach on cancer screening. Megtekintés ideje: 2023. 04. 19. https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-09/com_2022-474_act_en.pdf
- Goldhaber-Fiebert, J. D., Stout, N. K., Ortendahl, J., Kuntz, K. M., Goldie, S. J., Salomon, J. A. (2007) Modeling human papillomavirus and cervical cancer in the United States for analyses of screening and vaccination. *Population Health Metrics*, 5, 69-82. <https://doi.org/10.1186/1478-7954-5-11>
- Gyulai, A., Takács, P., Sárváry, A., Moravcsikné Kornyicki, Á., Árváné Egri, C., Csire, T., Kósa, Z. (2022) A népegészségügyi célú méhnyakszűrésben résztvevő védőnők szakmai attitűdjének vizsgálata. *AranyPajzs*, 1(1): 6-23. <https://doi.org/10.56077/AP2022.2.1>
- Inflation Tool, 2022. Megtekintés ideje: 2023. 02. 13. <https://www.inflationtool.com/hungarian-forint/2012-to-present-value>
- Jin-Kyoung, O., Hai-Rim, S., Gyungyub, G., Jin Hee, S., Shin Kwang, K. (2008) Diagnostic accuracy of conventional Pap test, liquid-based cytology and human papillomavirus DNA testing in cervical cancer screening in Korea: a meta-analysis. *Korean Journal of Epidemiology*, 30(2): 187-187.
- Karamánné Pakai, A., Németh, K., Kriszbacher, I., Déz, A., Lampe, K., Mészáros, L., ... Balázs, P. (2009) A szervezett méhnyakrák-szűrésből való távolmaradás okainak vizsgálata a Nyugat-dunántúli Régióban élő nők körében. *Magyar Epidemiológia*, 6(1): 9-20.
- Kovács, A., Döbrössy, L., Budai, A., Boncz, I., Cornides, A. (2008) Cervical screening in Hungary: why does the "English model" work but the "Hungarian model" does not?. *European Journal of Gynaecological Oncology*, 29(1): 5-9.
- Központi Statisztikai Hivatal (2014). *Egészségügyi Statisztikai Évkönyv*. Megtekintés ideje: 2023. 02. 13. https://www.ksh.hu/docs/hun/xftp/idoszaki/evkonyv/egeszseguyi_evkonyv_2014.pdf
- Mihály-Vajda, R., Boncz, I., Elmer, D., Csákvári, T., Németh, N., Kájós, L.F. ... Kivés, Z. (2021) A méhnyakrák okozta éves epidemiológiai és

- egészségbiztosítási betegségteher Magyarországon. *Orvosi Hetilap*, 162(Suppl 1): 22–29. <https://doi.org/10.1556/650.2021.32158>
- Pakai, A., Dér, A., Kriszbacher, I., Németh, K., Zsigmond, E., Balázs, P. (2010) Why don't Hungarian women take part in organized cervical screening?. *New Medicine*, 14(1): 25-28.
- Vajda, R., Karamánné Pakai, A., Éliás, Z., Séllyné Gyuró, M., Tamás, P., Várnagy, Á., Kivés, Z. (2014) A méhnyakrákkal kapcsolatos ismeretek és szűrővizsgálaton való részvételi mutatók vizsgálata. *Lege Artis Medicinae*, 24(3): 118-125.
- Pakai, A., Brantmüller, É., Vajda, R., Karácsony, I., Balázs, P. (2017) Reasons for non-appearance on organized cervical screening in Hungary. *Practice And Theory In Systems Of Education*, 11(2): 142-154. <http://dx.doi.org/10.1515/ptse-2016-0015>
- Pakai, A., Mihály-Vajda, R., Horváthné Kivés, Z., Szabó Gabara, K., Basa Bogdáné, E., Oláh, A., ... Újváriné Siket, A. (2022) Predicting Cervical Screening and HPV Vaccination Attendance of Roma Women in Hungary: Community Nurse Contribution is Key. *BMC Nursing*, 21: 36. <https://doi.org/10.1186/s12912-022-00813-5>
- Rao, A., Young, S., Erlich, H., Boyle, S., Krevolin, M., Sun, R., ... Behrens, C. (2013) Development and characterization of the cobas human papillomavirus test. *Journal of Clinical Microbiology*, 51(5): 1478–1484. <https://doi.org/10.1128/JCM.03386-12>
- Ronco, G., Dillner, J., Elfström, K. M., Tunesi, S., Snijders, P. J., Arbyn, M., ... International HPV screening working group (2014) Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet (London, England)*, 383(9916): 524–532. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62218-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62218-7)
- Sárvári, A., Bálint, P.C., Gyulai, A., Kósa Z. (2019) A magyarországi emlő- és méhnyakszűrés retrospektív vizsgálatának jellemzői a halálozási és megbetegedési adatok tükrében. *Orvosi Hetilap*, 160(49): 1948–1956. <https://doi.org/10.1556/650.2019.31518>
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., Bray, F. (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(3): 209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- Vajda, R., Kivés, Z., Éliás, Z., Séllyné Gyuró, M., Tamás, P., Várnagy, Á., Karamánné Pakai, A. (2014) A humán papillómavírussal (HPV) kapcsolatos attitűdvizsgálat. *Magyar Nőorvosok Lapja*, 77(3): 18-25.
- Vajda, R., Árváné Egri, C., Kovács, A., Budai, A., Döbrössy, L., Koiss, R., ... Boncz, I. (2017) A védőnői méhnyakszűrési pilotprogram minőségi indikátorai és teljesítménymutatói. *Magyar Onkológia*, 61(4): 361-367.
- Vajda, R., Juhász, K., Endrei, D. (2018). Clinical and health policy experiences with HPV prevalence within the Hungarian organized cervical cancer screening program. *Journal of Gynecologic Oncology*, 29(3): e45. <https://doi.org/10.3802/jgo.2018.29.e45>
- Vajda, R., Árváné Egri, C., Kovács, A., Budai, A., Döbrössy, L., Koiss, R., ... Boncz, I. (2018b) Méhnyakszűrés nemzetközi tapasztalatai az Európai Unióban. *Magyar Nőorvosok Lapja*, 81(3): 155-161.
- Vajda, R., Bódis, J., Pónusz-Kovács, D., Elmer, D., Kajos, L.F., Csákvári, T., ... Boncz, I. (2022) A szervezett lakossági méhnyakszűrés részvételi mutatói Magyarországon. *Magyar Onkológia*, 66(3): 186-193.
- Vókó, Z., Nagyjánosi, L., Margitai, B., Kövi, R., Tóth, Z., László, D., Kaló, Z. (2012). Modeling costeffectiveness of cervical cancer screening in Hungary. *Value in Health*, 15(1): 39–45. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2011.10.003>
- World Health Organization. (2021). WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention, 2nd ed. World Health Organization. Megtekintés ideje: 2023. 02. 13. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/342365>
- Wright, T. C., Stoler, M. H., Behrens, C. M., Sharma, A., Zhang, G., Wright, T. L. (2015) Primary cervical cancer screening with human papillomavirus: end of study results from the ATHENA study using HPV as the first-line screening test. *Gynecologic Oncology*, 136(2): 189–197. <https://doi.org/10.1016/j.jgyn.2014.11.076>

Szerzői munkamegosztás

Csákvári Tímea: szerkesztés, szövegezés. Kovács Sándor: koncepció, tervezés, statisztikai elemzés, szakértés, adatfeldolgozás. Erdősi Dalma: koncepció, tervezés, statisztikai elemzés, szakértés, adatfeldolgozás. Pónusz-Kovács Dalma: szakértés, adatfeldolgozás. Elmer Diána: szakértés, adatfeldolgozás. Vajda Réka: szakértés, statisztikai elemzés. Kivés Zsuzsanna: szakértés, statisztikai elemzés. Boncz Imre: koncepció, tervezés, szakértés, statisztikai elemzés, szövegezés. A kéziratot valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Támogatás, érdekeltségek

A kutatás a Komplex népegészségügyi szűrések (EFOP-1.8.1-VEKOP-15-2016-00001) projekt támogatásával készült. A szerzőknek nincsenek érdekeltségeik.